

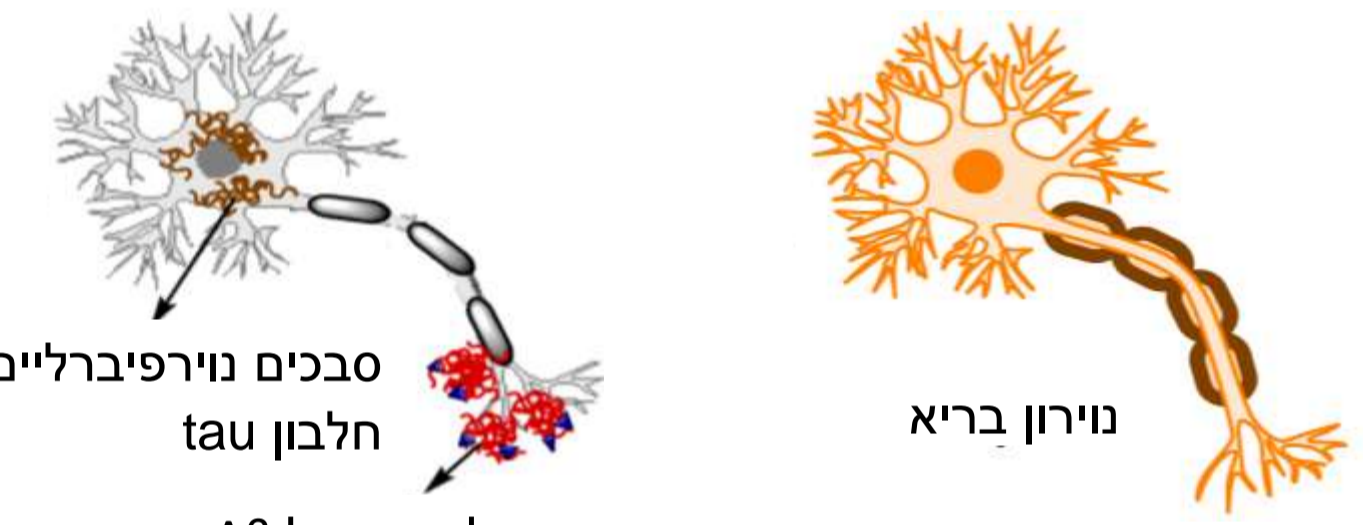


השפעת מחלת הדיכאון על הפתולוגיה של מחלת האלצהיימר

מבוא

מחלת האלצהיימר: הגורם המוביל לדמנציה בקשישים

מחלת האלצהיימר (Alzheimer's disease, AD) היא מחלה ניוונית פרוגרסיבית המתאפיינת בפתולוגיה מוחית ותסמינים התנהגותיים. הפתולוגיה המוחית של AD כוללת הצטברות חוץ תאיות של עמילואיד בטא (Aβ) בפלאקים עמילואידיים, היווצרות תוך-תאית של סבכים נירו-פיבריליים ואובדן סינפסות עצביות וניורונים פירמידליים (איור 1). AD מאפיינת בליקויים בתפקוד הקוגניטיבי המלווים בהפרעות התנהגותיות ורגשיות כגון פגיעה בזיכרון, דיכאון וחרדה. בחולי AD מתרחשת הפעלה חיסונית של תאי המיקרוגליה, המשפיעה במספר אופנים על הפתוגנזה של המחלה וקשורה להחמרתה.



איור 1: המבנה הפיזיולוגי של הניורונים במוח בריא (ימין) ובמוח מחולה AD (שמאל).
נערך מתוך: Breijyeh et al., 2022.

הפרעת דיכאון

הפרעת דיכאון עיקרית (Major depressive disorder, MDD) היא הפרעה נורופסיכיאטרית שכיחה המשפיעה משמעותית על הבריאות הפיזית והנפשית של הסובלים ממנה. גם ב-MDD מתרחשת הפעלה חיסונית של תאי המיקרוגליה, המופעלים על ידי גורמים דלקתיים וגורמים פסיכולוגיים.

מאי ביניה?

בין AD ל-MDD שני קשרים עיקריים: לחץ כרוני הוא גורם סיכון הן לאלצהיימר והן לדיכאון, ובשתי המחלות מתרחשת הפעלה חיסונית. בנוסף, דיכאון הוא גורם סיכון ל-AD. **המחקר הנוכחי שבוצע התבסס על הקשר הנ"ל בין המחלות ובו נחקרה השפעת מחלת הדיכאון על הפתוגנזה ההתנהגותית והקלינית של מחלת האלצהיימר.**

מטרת המחקר היא לתרום להבנה של המנגנון הביולוגי הקושר בין AD לדיכאון.

מסקנות

במחקר זה ראינו כי חשיפה ללחץ עוררה פנוטיפ דיכאוני וגרמה לפגיעה ולהסלמה של הפגיעה בעכברי האלצהיימר, ובמיוחד החמירה את הפגיעה בהתנהגויות התלויות באונה הפרה-פרונטלית, שנקשרת לשלבים המוקדמים של מחלת האלצהיימר. לעומת זאת, התנהגויות תלויות היפוקמפוס לא הושפעו עקב החשיפה ללחץ. הלחץ גרם לעלייה בממוצע תאי העצב בקורטקס המוטורי ובהיפוקמפוס ולעלייה בממוצע תאי המיקרוגליה בחיות האלצהיימר.



איור 2: תיאור מהלך המחקר (מימין לשמאל).

מהלך המחקר

במחקר נעשתה סדרה של שמונה התנהגויות להערכת דיכאון, חרדה, ויכולת קוגניטיביות על ארבע קבוצות עכברים, ולאחר מכן נלקחו רקמות מוח מן אותם העכברים אשר נפרסו ונצבעו לצורך כימות תאי עצב ותאי המיקרוגליה בברגמה הספציפית (איור 2). המחקר נערך על שני זני עכברים- עכברי מודל עם מוטציה גנטית ל-AD (5xFAD) ועכברי זן הבר (WT). העכברים נחלקו לשתי קבוצות, כאשר קבוצה אחת נחשפה לפרוטוקול לחץ (chronic unpredictable stress) CUS על מנת להשרות דיכאון והקבוצה השנייה שימשה כבקרה.

תוצאות

תוצאות המבחנים ההתנהגותיים

מבחן EPM: מבחן להערכת חרדה והתנהגות חרדתית. ראינו כי AD ו-MDD גרמו להפחתה של ההתנהגות חרדתית, וכן לחץ הפחית עוד יותר את ההתנהגות החרדתית בעכברי AD.

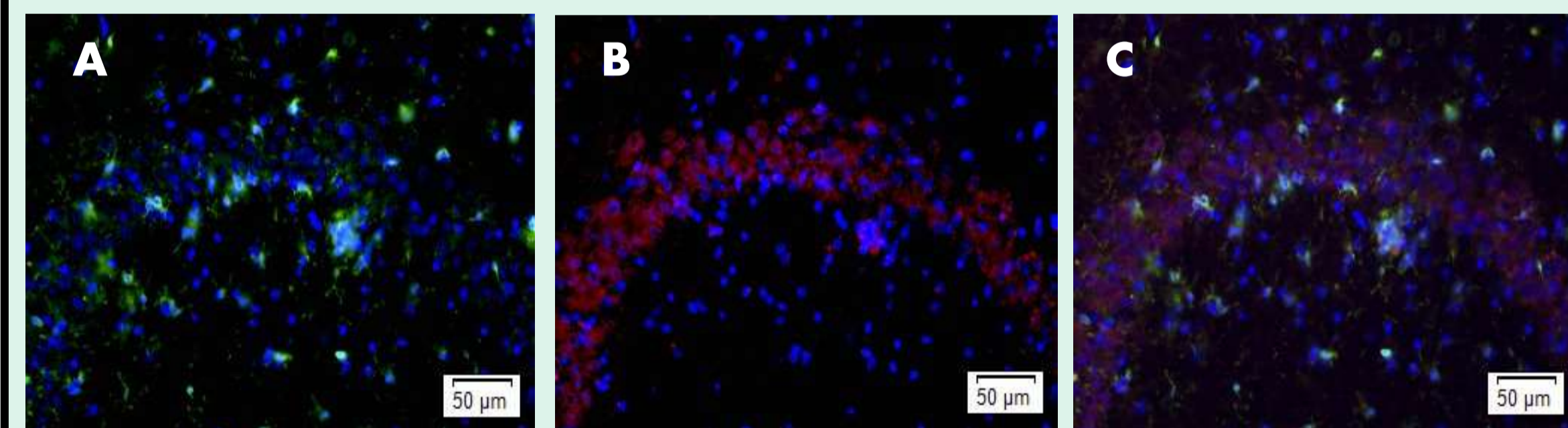
מבחן FST: מבחן להערכת התנהגות פסיבית דיכאונית ואי-מוביליות. ראינו כי AD גרם לירידה בהתנהגות הפסיבית-דיכאונית בעוד שלחץ גרם להתנהגות דיכאונית, וכן החמיר את ההתנהגות הדיכאונית בעכברי AD.

מבחן RAWM: מבחן להערכת יכולות למידה וזיכרון מרחבי תלוי היפוקמפוס. ראינו כי AD גרם לפגיעה בזיכרון מרחבי תלוי היפוקמפוס, בעוד שהלחץ גרם לשיפור ביכולות הלמידה.

מבחן Y-maze: מבחן להערכת זיכרון עבודה תלוי קורטקס. ראינו כי לחץ גרם לפגיעה בזיכרון עבודה תלוי קורטקס פרה-פרונטלי, גם בעכברי זן הבר וגם בעכברי AD.

תוצאות הערכה היסטולוגית

- במסגרת ההיסטולוגיה נפרסו 19 מוחות עכברים, ובסה"כ נפרסו ונספרו 80 רקמות מוח מן הקורטקס המוטורי הראשוני (ברגמה 0), ואזורים CA1 ו-CA3 של ההיפוקמפוס (ברגמה 2). החתכים נצבעו בשלוש צביעות פלורסנטיות (איור 3): נוגדן DAPI, אשר צובע את כל גופי התאים (כחול); נוגדן NeuN לצביעת ניורונים (אדום-סגול); נוגדן iba1 לצביעת תאי מיקרוגליה (טורקיז).
- לחץ גרם לעלייה של ממוצע תאי עצב גבוה יותר בקורטקס המוטורי ($P = .014$, $F[1,7]=10.37$) ובאזור CA1 של ההיפוקמפוס ($P = .011$, $F[1,8]=10.59$) בכל העכברים.
 - בחיות AD, לחץ גרם לעלייה של תאי מיקרוגליה בקורטקס המוטורי ($P = .025$, $F[1,7]=8.073$) וכן באזור CA1 של ההיפוקמפוס (אך לא באופן מובהק).
 - לא נמצאה השפעה לגנוטיפ על הממצאים ההיסטולוגיים.



איור 3: צביעות נוגדנים בהיפוקמפוס, תמונות מייצגות: A- תאי מיקרוגליה (טורקיז), B- ניורונים (אדום), C- גם וגם.

מתחרים

תמר קלפהולץ

ביה"ס

תורני ניסויי פלך בנות,

ירושלים

מורה מלווה

גב' בתיה יעקובסון,

ד"ר יעל אברהם,

ד"ר שירה הירש

מנחה

ד"ר עמית לוטן,

ד"ר גילי וולף,

האוניברסיטה העברית בירושלים

הנחיה מטעם התחרות

ד"ר שלי פרידמן

